

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА
Куван®

Регистрационный номер: ЛП-002533

Торговое наименование: КУВАН®



Международное непатентованное или группировочное наименование: сапроптерин

Лекарственная форма: таблетки диспергируемые

Состав

1 таблетка содержит:

Действующее вещество: сапроптерина дигидрохлорид - 100 мг (эквивалентно 76,80 мг сапроптерина).

Вспомогательные вещества: аскорбиновая кислота - 5,00 мг, кросповидон - 13,50 мг, кальция гидрофосфат - 6,54 мг, маннитол - 171,18 мг, рибофлавин - 0,03 мг, натрия стеарилфумарат - 3,75 мг.

Описание

Круглые таблетки от почти белого до светло-желтого цвета с мраморной поверхностью и тиснением «177» на одной стороне.

Фармакотерапевтическая группа

Ферментопатий наследственных средство лечения

Код АТХ: A16AX07

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Механизм действия

Гиперфенилаланинемия (ГФА) определяется как патологическое повышение концентрации фенилаланина в крови и обычно обусловлена аутосомно-рецессивными

мутациями генов, кодирующих фермент фенилаланингидроксилазу, в случае фенилкетонурии (ФКУ), или ферменты, участвующие в биосинтезе или регенерации 6R-тетрагидробиоптерина (6R-BH4) в случае недостаточности тетрагидробиоптерина (BH4). Недостаточность BH4 определяется рядом нарушений, возникающих в результате мутаций или делеций в генах, кодирующих какой-либо из пяти ферментов, отвечающих за биосинтез или рециркуляцию BH4. Как в том, так и в другом случае, нарушается процесс преобразования фенилаланина в аминокислоту тирозин, что приводит к повышению концентрации фенилаланина в крови.

Сапроптерин – это искусственно синтезированный эквивалент природного 6R-BH4, который является кофактором гидроксилаз для фенилаланина, тирозина и триптофана. Обоснование применения препарата КУВАН у пациентов с ФКУ, чувствительных к терапии тетрагидробиоптерином, заключается в восстановлении активности поврежденной фенилаланингидроксилазы и, следовательно, в усилении или восстановлении окислительного метаболизма фенилаланина до уровня, достаточного для снижения или удержания его концентрации в крови, в предотвращении или ослаблении дальнейшего накопления фенилаланина, а также в увеличении толерантности к фенилаланину, поступающему с пищей. Обоснованием назначения препарата КУВАН у пациентов с болезнями нарушения обмена тетрагидробиоптерина является восполнение дефицита BH4 и, таким образом, восстановление активности фенилаланингидроксилазы.

Данные клинических исследований

Программа клинических исследований III-ей фазы препарата КУВАН включала в себя 2 рандомизированных плацебо-контролируемых исследования у пациентов с ФКУ. В данных исследованиях была показана эффективность препарата КУВАН в отношении снижения концентрации фенилаланина в крови и увеличения толерантности к фенилаланину, поступающему с пищей.

У 88 пациентов с плохо контролируемой ФКУ, у которых была обнаружена повышенная концентрация фенилаланина в крови при скрининге, сапроптерина дигидрохлорид в дозе 10 мг/кг/сутки значительно уменьшал уровень фенилаланина в крови по сравнению с плацебо. Исходные концентрации фенилаланина в крови у группы, получавшей лечение препаратом КУВАН, и группы плацебо были аналогичны, причем средние уровни $\pm$ СО (стандартное отклонение) фенилаланина в крови в исходный момент составляли 843 ± 300 мкмоль/л и 888 ± 323 мкмоль/л соответственно. Среднее снижение $\pm$ СО по сравнению с исходным уровнем фенилаланина в крови в конце 6-недельного периода исследования составляло 236 ± 257 мкмоль/л для группы, получавшей сапроптерин ($n = 41$), по сравнению с увеличением $2,9 \pm 240$ мкмоль/л для группы плацебо ($n = 47$)

($p < 0,001$). У пациентов с исходным уровнем фенилаланина в крови ≥ 600 мкмоль/л 41,9% (13/31) пациентов, получавших сапроптерин, и 13,2% (5/38) из группы плацебо имели уровень фенилаланина в крови < 600 мкмоль/л в конце 6-недельного периода исследования ($p = 0,012$).

В отдельном 10-недельном плацебо-контролируемом исследовании 45 пациентов с ФКУ с концентрациями фенилаланина в крови, контролируемые путем стабильной диеты с ограничением фенилаланина (фенилаланин в крови ≤ 480 мкмоль/л при регистрации), были случайным образом распределены в соотношении 3:1 для лечения сапроптерином дигидрохлоридом в дозе 20 мг/кг/сутки ($n = 33$) или плацебо ($n = 12$). После трехнедельного курса лечения сапроптерином дигидрохлоридом в дозе 20 мг/кг/сутки концентрация фенилаланина в крови значительно снизилась; среднее снижение $\pm$ СО от исходного уровня фенилаланина в крови в этой группе составило 149 ± 134 мкмоль/л ($p < 0,001$). Через 3 недели участникам исследования в группах сапроптерина и плацебо была продлена диета с ограничением фенилаланина, потребление фенилаланина с пищей было увеличено или уменьшено путем использования стандартизированных добавок фенилаланина с целью поддержания концентрации фенилаланина в крови < 360 мкмоль/л. Существовала значительная разница в переносимости пищевого фенилаланина в группе лечения сапроптерином по сравнению с группой плацебо. Среднее значение $\pm$ СО увеличения толерантности к фенилаланину составило $17,5 \pm 13,3$ мг/кг/сутки для группы, получавшей сапроптерина дигидрохлорид 20 мг/кг/сутки, по сравнению с $3,3 \pm 5,3$ мг/кг/сутки для группы плацебо ($p = 0,006$). Для группы сапроптерина среднее значение $\pm$ СО общей толерантности к пищевому фенилаланину составило $38,4 \pm 21,6$ мг/кг/сут во время лечения сапроптерином дигидрохлоридом в дозе 20 мг/кг/сутки по сравнению с $15,7 \pm 7,2$ мг/кг/сут до начала лечения.

Пациенты детского возраста

Безопасность, эффективность и популяционная фармакокинетика сапроптерина дигидрохлорида была изучена в многоцентровом открытом рандомизированном контролируемом исследовании у детей в возрасте меньше 4 лет с подтвержденным диагнозом ФКУ.

56 детей с ФКУ в возрасте менее 4 лет были рандомизированы в соотношении 1:1 и получали препарат КУВАН в дозе 10 мг/кг/сутки в сочетании с диетой с ограничением фенилаланина ($n = 27$), или только диету с ограничением фенилаланина ($n = 29$) в течение 26-недельного периода исследования.

У всех пациентов концентрация фенилаланина в крови поддерживалась в диапазоне от 120 до 360 мкмоль/л (определялось как ≥ 120 до < 360 мкмоль/л) при мониторинге потребления с пищей в течение 26-недельного периода исследования. Если по истечении примерно 4 недель толерантность пациентов к фенилаланину не увеличивалась более чем на $> 20\%$ по сравнению с исходной, дозировка препарата КУВАН одномоментно увеличивалась до 20 мг/кг/сут.

Результаты данного исследования продемонстрировали, что ежедневный прием сапроптерина дигидрохлорида в дозе 10 или 20 мг/кг/сут в дополнение к диете с ограничением фенилаланина привели к статистически значимому улучшению переносимости фенилаланина, поступающего с пищей, по сравнению с диетой с ограничением фенилаланина самой по себе, при этом концентрация фенилаланина в крови оставалась в пределах целевого диапазона (от ≥ 120 до < 360 мкмоль/л). Скорректированная средняя толерантность к пищевому фенилаланину в группе, получавшей препарат КУВАН в сочетании с диетой с ограничением фенилаланина, составила 80,6 мг/кг/сут, что статистически значимо больше ($p < 0,001$), чем скорректированная средняя толерантность к пищевому фенилаланину в группе, которая получала только ограничение фенилаланина в пище (50,1 мг/кг/сут). Во время дополнительного периода данного клинического исследования во время приема препарата КУВАН в сочетании с диетой с ограничением фенилаланина у пациентов сохранялась толерантность к пищевому фенилаланину, при этом была показана эффективность лечения в течение более чем 3,5 лет.

Ограниченные исследования были проведены у детей в возрасте до 4 лет с дефицитом ВН4 с использованием другой лекарственной формы того же действующего вещества (сапроптерин) или незарегистрированного препарата ВН4.

Фармакокинетика

Всасывание

Сапроптерин всасывается в желудочно-кишечном тракте после перорального применения растворенной таблетки КУВАН, и его максимальная концентрация в плазме крови ($C_{\max}$) достигается через 3-4 ч после приема натощак. Скорость и степень абсорбции сапроптерина зависит от типа принимаемой с ним пищи. Высококалорийная пища с высоким содержанием жиров усиливает абсорбцию сапроптерина, по сравнению с приемом препарата натощак, что через 4-5 ч после приема приводит к повышению его $C_{\max}$, в среднем, на 40-85%.

Абсолютная биодоступность или биодоступность препарата у человека после приема внутрь неизвестна.

Метаболизм

Сапроптерина дигидрохлорид метаболизируется, главным образом, в печени до дигидробиоптерина и биоптерина. Поскольку сапроптерина дигидрохлорид является искусственно синтезированным аналогом природного 6R-BH₄, то вполне обоснованно можно ожидать, что он метаболизируется тем же путем, что и природный, включая восстановление 6R-BH₄.

Популяционная фармакокинетика

Популяционный фармакокинетический анализ сапроптерина, включающий данные пациентов от рождения до 49 лет, показал, что масса тела является единственным показателем, существенно влияющим на клиренс или объем распределения.

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами

Исследования *in vitro*.

In vitro сапроптерин не ингибировал CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 или CYP3A4/5, и не индуцировал CYP1A2, 2B6 или 3A4/5.

На основании исследования *in vitro* существует вероятность того, что в терапевтических дозах сапроптерина дигидрохлорид ингибирует р-гликопротеин (P-gp) и белок резистентности к раку молочной железы (BCRP) в кишечнике. Для ингибирования BCRP требуется более высокая концентрация препарата КУВАН в кишечнике по сравнению с P-gp, поскольку эффективность ингибирования BCRP в кишечнике (IC₅₀ = 267 мкмоль) ниже, чем P-gp (IC₅₀ = 158 мкмоль).

Исследования *in vivo*.

При назначении одной максимальной терапевтической дозы препарата КУВАН 20 мг/кг здоровым добровольцам не наблюдалось влияния на показатели фармакокинетики одной одновременно введенной дозы дигоксина (субстрата P-gp). Результаты исследований *in vitro* и *in vivo* показывают, что назначение препарата КУВАН не должно повышать системную экспозицию препаратов, являющихся субстратами BCRP.

Показания для применения

КУВАН показан для лечения гиперфенилаланинемии (ГФА) у взрослых и детей всех возрастов с фенилкетонурией (ФКУ), которые чувствительны к данной терапии.

КУВАН также показан для лечения гиперфенилаланинемии (ГФА) у взрослых и детей

всех возрастов с дефицитом тетрагидробиоптерина (ВН4), которые чувствительны к данной терапии.

Противопоказания

Повышенная чувствительность к сапроптерину или к любому из компонентов препарата.

С осторожностью

Беременность.

Период грудного вскармливания.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Беременность

Данные о применении препарата КУВАН у беременных женщин ограничены.

В экспериментальных исследованиях на животных прямых или опосредованных неблагоприятных эффектов на развитие эмбриона и плода, а также на родовую деятельность и постнатальное развитие не обнаружено.

Имеющиеся данные об ассоциированном с заболеванием риске для матери, эмбриона или плода, полученные в ходе «Совместного Исследования по Изучению Материнской Фенилкетонурии» по достаточному количеству беременностей и родившихся детей (от 300 до 1000) у женщин с ФКУ, указывают, что неконтролируемые концентрации фенилаланина, превышающие 600 мкмоль/л, связаны с очень высокой частотой случаев пороков развития со стороны нервной системы, сердца, а также случаев лицевой дисморфии и патологий роста.

У женщин с данным заболеванием следует тщательно контролировать концентрации фенилаланина в крови до и во время беременности. Отсутствие тщательного контроля концентрации фенилаланина у матери до и во время беременности может нанести вред матери и плоду. Контролируемое врачом ограничение поступления фенилаланина с пищей до начала и во время беременности является средством первого выбора при лечении данной группы пациентов.

Вопрос о назначении препарата КУВАН беременной женщине должен рассматриваться только в том случае, если строгое соблюдение диеты не обеспечивает адекватного снижения концентрации фенилаланина в крови. Препарат следует назначать беременным женщинам с осторожностью.

Применение препарата во время беременности возможно только в том случае, когда потенциальная польза для матери превышает возможный риск для плода.

Грудное вскармливание

Подтвержденные данные клинических исследований о поступлении сапроптерина или его метаболитов в грудное молоко женщин отсутствуют. Поэтому препарат КУВАН не рекомендуется применять в период грудного вскармливания.

В случае необходимости применения препарата в период грудного вскармливания, грудное вскармливание следует прекратить.

Способ применения и дозы

Лечение препаратом КУВАН назначает и контролирует врач, имеющий опыт лечения ФКУ и нарушений обмена тетрагидробиоптерина.

Строгое регулирование поступления фенилаланина и общего белка с пищей на фоне приема препарата КУВАН необходимо для обеспечения адекватного контроля концентрации фенилаланина в крови и пищевого баланса.

Поскольку гиперфенилаланинемия является хроническим состоянием как при ФКУ, так и при нарушении обмена тетрагидробиоптерина, при положительном ответе на лечение препарат КУВАН назначается для длительного применения.

Дозы

ФКУ

Начальная доза препарата КУВАН у взрослых и детей с ФКУ, составляет 10 мг/кг массы тела в день. Доза может изменяться лечащим врачом в диапазоне 5-20 мг/кг массы тела в сутки для достижения и поддержания рекомендованной концентрации фенилаланина в крови.

ВН4 недостаточность

Начальная доза препарата КУВАН для взрослых и детей с недостаточностью ВН4 составляет от 2 до 5 мг/кг массы тела, что является общей суточной дозой. Доза может быть увеличена до 20 мг/кг массы тела/сутки. Препарат КУВАН выпускается в форме таблеток 100 мг. Суточная доза, рассчитываемая на основе массы тела пациента, должна округляться к ближайшему числу, кратному 100. Например, рассчитанные дозы от 401 до 450 мг следует округлять до 400 мг, что соответствует 4 таблеткам. Рассчитанную дозу от 451 до 499 мг следует округлять до 500 мг, что соответствует 5 таблеткам.

Коррекция дозы

При приеме препарата КУВАН концентрация фенилаланина в крови может снизиться ниже целевой терапевтической концентрации. Для поддержания концентрации фенилаланина в

крови при приеме препарата в целевом терапевтическом диапазоне может потребоваться коррекция дозы препарата КУВАН или изменение количества фенилаланина, потребляемого с пищей.

Через 1-2 недели после каждой коррекции дозы препарата, особенно у детей, рекомендуется определять концентрацию фенилаланина в крови, а также регулярно контролировать эти показатели в дальнейшем под наблюдением лечащего врача.

При невозможности достижения целевой концентрации фенилаланина в крови на фоне лечения препаратом КУВАН, следует проверить точность соблюдения пациентом терапевтического режима и диеты перед принятием решения о коррекции дозы препарата.

Определение чувствительности к препарату

Лечение препаратом КУВАН необходимо начинать как можно раньше для предупреждения развития у детей необратимых неврологических нарушений, а у взрослых - когнитивной недостаточности и психических нарушений вследствие длительного повышения концентрации фенилаланина в крови.

Чувствительность к препарату КУВАН оценивается по степени снижения концентрации фенилаланина в крови пациента.

Концентрацию фенилаланина в крови следует определять до начала лечения с применением препарата КУВАН и через одну неделю после приема препарата КУВАН в рекомендуемой начальной дозе. При неудовлетворительном снижении концентрации фенилаланина в крови дозу препарата КУВАН следует увеличивать каждую неделю до максимальной дозы 20 мг/кг веса тела в сутки при продолжающемся еженедельном мониторинге концентрации фенилаланина в крови в течение одного месяца. Поступление фенилаланина с пищей следует сохранять на постоянном уровне в течение всего этого периода. Удовлетворительная чувствительность к препарату характеризуется снижением концентрации фенилаланина в крови не менее чем на 30%, или достижением целевого значения, которое определяется лечащим врачом индивидуально для каждого пациента. Пациентов, для которых данный уровень ответа не достигнут за описанный период в один месяц, следует считать нечувствительными к данному препарату. Таких пациентов не следует лечить препаратом КУВАН, начатое лечение препаратом КУВАН следует прекратить.

При положительном ответе на лечение препаратом КУВАН, доза препарата, в зависимости от выраженности ответа на лечение, может быть увеличена от 5 до 20 мг/кг массы тела в сутки.

Через 1-2 недели после каждого повышения дозы препарата рекомендуется определять концентрацию фенилаланина в крови. Пациенты, получающие препарат КУВАН, должны

соблюдать диету с ограничением фенилаланина, а также регулярно проходить клиническое и лабораторное обследование (включая контроль фенилаланина в крови, оценку поступления питательных веществ и психомоторного развития).

Особые популяции пациентов

Пациенты пожилого возраста

Безопасность и эффективность применения препарата КУВАН у пациентов старше 65 лет не установлены. Следует проявлять осторожность при назначении у пожилых пациентов.

Нарушение функции почек и печени

Безопасность и эффективность применения препарата КУВАН у пациентов с почечной и печеночной недостаточностью не установлены. Следует проявлять осторожность при назначении у данной категории пациентов.

Пациенты детского возраста

Препарат применяется в одинаковой дозировке у взрослых, детей и подростков.

Способ применения

Таблетки КУВАН следует принимать во время еды для улучшения всасывания.

У пациентов с ФКУ КУВАН следует принимать в виде разовой дневной дозы в одно и то же время дня, желательно утром.

У пациентов с дефицитом ВН4 общая суточная доза делится на 2 или 3 приема в течение дня.

Пациентам следует рекомендовать не глотать капсулу с осушителем, найденную в бутылке.

Назначенное количество таблеток препарата КУВАН следует поместить в 120-240 мл воды и перемешивать до растворения. Для более быстрого растворения таблетки можно измельчить. В растворе допустимо наличие небольших частиц, которые не влияют на эффективность препарата. Раствор необходимо выпить в течение 15-20 минут.

Приготовление раствора для отдельных групп пациентов

Дети весом более 20 кг

Назначенное количество таблеток препарата КУВАН помещают в стакан с 120–240 мл воды, и размешивают до растворения.

Дети весом до 20 кг

В зависимости от дозы (в мг/кг/сутки) соответствующее количество таблеток по 100 мг должно быть растворено в объеме воды, как показано в таблицах 1–4, в результате чего объем приготовленного раствора для применения рассчитывают в соответствии с предписанной общей суточной дозой. Предполагаемое количество таблеток для дозы 2, 5, 10 и 20 мг/кг/сутки необходимо поместить в чашку (с градуировкой 20, 40, 60 и 80 мл) с соответствующим количеством воды, как показано в Таблицах 1–4, а затем перемешать до растворения.

Если для приема назначена только часть приготовленного раствора, для отбора соответствующего объема раствора необходимо использовать шприц для перорального приема. Затем раствор можно перенести в другую чашку для приема лекарственного препарата. Маленьким детям, раствор можно вводить в рот шприцем для перорального приема. Для введения объемов ≤ 10 мл следует использовать 10-мл шприц для перорального приема, а объемы > 10 мл нужно вводить 20-мл шприцем для перорального приема.

Таблица 1. Таблица дозировок 2 мг/кг/сутки для детей весом до 20 кг

Вес (кг)	Суточная доза (мг/сутки)	Количество растворяемых таблеток	Объем для растворения (мл)	Объем раствора для применения (мл)*
2	4	1	80	3
3	6	1	80	5
4	8	1	80	6
5	10	1	80	8
6	12	1	80	10
7	14	1	80	11
8	16	1	80	13
9	18	1	80	14
10	20	1	80	16
11	22	1	80	18
12	24	1	80	19
13	26	1	80	21
14	28	1	80	22
15	30	1	80	24
16	32	1	80	26
17	34	1	80	27
18	36	1	80	29
19	38	1	80	30
20	40	1	80	32

* Отражает объем общей суточной дозы.

Вылейте неиспользованный раствор в течение 20 минут.

Таблица 2. Таблица дозировок 5 мг/кг/сутки для детей весом до 20 кг

Вес (кг)	Суточная доза (мг/сутки)	Количество растворяемых таблеток	Объем для растворения (мл)	Объем раствора для применения (мл)*
2	10	1	40	4
3	15	1	40	6
4	20	1	40	8
5	25	1	40	10
6	30	1	40	12
7	35	1	40	14
8	40	1	40	16
9	45	1	40	18
10	50	1	40	20
11	55	1	40	22
12	60	1	40	24
13	65	1	40	26
14	70	1	40	28
15	75	1	40	30
16	80	1	40	32
17	85	1	40	34
18	90	1	40	36
19	95	1	40	38
20	100	1	40	40

* Отражает объем общей суточной дозы.

Вылейте неиспользованный раствор в течение 20 минут.

Таблица 3. Таблица дозировок 10 мг/кг/сутки для детей весом до 20 кг

Вес (кг)	Суточная доза (мг/сутки)	Количество растворяемых таблеток или пакетов (только 100 мг)	Объем для растворения (мл)	Объем раствора для применения (мл)*
2	20	1	20	4
3	30	1	20	6
4	40	1	20	8
5	50	1	20	10
6	60	1	20	12
7	70	1	20	14
8	80	1	20	16
9	90	1	20	18
10	100	1	20	20
11	110	2	40	22
12	120	2	40	24
13	130	2	40	26
14	140	2	40	28
15	150	2	40	30
16	160	2	40	32
17	170	2	40	34
18	180	2	40	36
19	190	2	40	38
20	200	2	40	40

* Отражает объем общей суточной дозы.

Вылейте неиспользованный раствор в течение 20 минут.

Таблица 4. Таблица дозировок 20 мг/кг/сутки для детей весом до 20 кг

Вес (кг)	Суточная доза (мг/сутки)	Количество растворяемых таблеток	Объем для растворения (мл)	Объем раствора для применения (мл)*
2	40	1	20	8
3	60	1	20	12
4	80	1	20	16
5	100	1	20	20
6	120	2	40	24
7	140	2	40	28
8	160	2	40	32
9	180	2	40	36
10	200	2	40	40
11	220	3	60	44
12	240	3	60	48
13	260	3	60	52
14	280	3	60	56
15	300	3	60	60
16	320	4	80	64
17	340	4	80	68
18	360	4	80	72
19	380	4	80	76
20	400	4	80	80

* Отражает объем общей суточной дозы.

Вылейте неиспользованный раствор в течение 20 минут.

Для очистки поршень должен быть удален из цилиндра перорального дозирующего шприца. Обе части перорального дозирующего шприца и чашку следует промыть теплой водой и просушить на воздухе. Когда пероральный дозирующий шприц высохнет, необходимо вернуть его обратно в цилиндр. Пероральный дозирующий шприц и чашка должны храниться для последующего применения.

Побочное действие

Приблизительно 35% из 579 пациентов, получавших сапроптерина дигидрохлорид (в

дозах от 5 до 20 мг/кг массы тела в сутки) в клинических исследованиях препарата КУВАН испытывали побочные реакции. Наиболее часто наблюдались головная боль и ринорея. Приблизительно 30% из 27 детей в возрасте до 4 лет, которые получали лечение сапроптерином дигидрохлоридом (10 или 20 мг/кг/сутки) в последующем клиническом исследовании испытывали нежелательные реакции. Наиболее часто сообщаемыми нежелательными реакциями являются «снижение уровня аминокислот» (гипофенилаланинемия), рвота и ринит.

В основных клинических испытаниях и пострегистрационных отчетах о применении препарата КУВАН были выявлены следующие побочные реакции.

По частоте развития нежелательные реакции при приеме препарата КУВАН классифицируются:

Очень частые ($\geq 1/10$ случаев)

Частые ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Нечастые ($\geq 1/1,000$, $< 1/100$)

Редкие ($\geq 1/10,000$, $< 1/1,000$)

Очень редкие ($< 1/10,000$)

Неизвестные (невозможно оценить по имеющимся данным)

В каждой группе, выделенной в соответствии с частотой, нежелательные реакции представлены в порядке уменьшения серьезности.

Нарушения со стороны иммунной системы

С неизвестной частотой – реакции гиперчувствительности (включая серьезные аллергические реакции) и сыпь.

Нарушения со стороны обмена веществ и питания:

Частые – гипофенилаланинемия.

Нарушения со стороны нервной системы:

Очень часто – головная боль.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения:

Очень частые – ринорея.

Частые – фаринголарингеальная боль, заложенность носа, кашель.

Неизвестная частота – орофарингеальная боль.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта:

Частые – диарея, рвота, боль в животе, диспепсия, тошнота.

Неизвестная частота: гастрит, боли в пищеводе, эзофагит.

Инфекционные и паразитарные заболевания

Неизвестная частота: фарингит.

Пациенты детского возраста

Частота, тип и тяжесть нежелательных реакций у детей была аналогична таковой у взрослых.

Передозировка

Симптомы

Головная боль и головокружение отмечались после приема сапротерина в дозах, превышающих рекомендованную максимальную дозу (20 мг/кг массы тела в день). У пациентов в исследовании с однократной сверх терапевтической дозой 100 мг/кг (в 5 раз превышающие максимально рекомендованную дозу) наблюдалось укорочение интервала QT (на 8,32 мс); это следует учитывать при лечении пациентов, у которых есть ранее диагностированный укороченный интервал QT (например, у пациентов с наследственным синдромом короткого интервала QT).

При выявлении указанных симптомов проводится симптоматическая терапия.

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и пищевыми продуктами

Несмотря на то, что сопутствующее применение лекарственных препаратов из группы ингибиторов дигидрофолатредуктазы (например, метотрексата, триметоприма) не изучалось, такие препараты могут влиять на метаболизм ВН4. Следует с осторожностью назначать данные лекарственные средства при одновременном применении препарата КУВАН.

ВН4 является кофактором синтазы оксида азота (NO). Рекомендуется соблюдать осторожность при совместном применении препарата КУВАН со всеми препаратами, оказывающими сосудорасширяющее действие, включая средства для местного применения, вследствие влияния на метаболизм или механизм действия оксида азота (NO). К данным препаратам относятся классические донаторы NO (например, нитроглицерин, изосорбида динитрат, натрия нитропруссид, молсидомин), ингибиторы фосфодиэстеразы 5 типа и миноксидил.

Следует проявлять осторожность при назначении препарата КУВАН пациентам, получающим леводопу; у пациентов с недостаточностью ВН4, получающих комбинацию леводопы и сапротерина, наблюдались случаи возникновения и обострения судорог, повышенная возбудимость и раздражительность.

Взаимодействие с пищевыми продуктами

Абсорбция сапроптерина выше после употребления высококалорийной пищи с высоким содержанием жира в сравнении с приемом натошак, что приводит в среднем к 40-85% большей максимальной концентрации в крови через 4-5 ч после приема.

Для предотвращения возможных колебаний биодоступности препарата КУВАН рекомендуется принимать таблетки сапроптерина дигидрохлорида вместе с пищей.

Особые указания

Потребление с пищей

Пациенты, получающие препарат КУВАН, должны соблюдать диету с ограниченным содержанием фенилаланина, а также регулярно проходить клиническое и лабораторное обследование, включая контроль концентраций фенилаланина и тирозина в крови, оценку усваиваемости питательных веществ и психомоторного развития.

Низкий уровень фенилаланина в крови

КУВАН может привести к низкому уровню фенилаланина в крови. Длительное снижение концентрации фенилаланина в раннем детском возрасте может привести к нарушениям развития нервной системы. Строгое регулирование поступления фенилаланина и общего белка с пищей на фоне приема препарата КУВАН необходимо для обеспечения адекватного контроля концентрации фенилаланина в крови и пищевого баланса.

Судороги

Следует соблюдать осторожность при назначении препарата КУВАН пациентам, получающим лечение леводопой. Случаи судорог, обострение судорог, повышенная возбудимость и раздражительность были зарегистрированы во время совместного введения леводопы и сапроптерина у пациентов с дефицитом ВН4.

Гастрит и эзофагит

Гастрит и эзофагит регистрировались в качестве серьезных нежелательных реакций. Необходимо контролировать появление признаков и симптомов этих состояний у пациентов.

Содержание натрия

Данный лекарственный препарат содержит менее 1 ммоль (23 мг) натрия в таблетке, т. е. практически не содержит натрия.

Влияние на способность к управлению транспортными средствами, механизмами

Исследований воздействия препарата на способность к управлению транспортными средствами и другими механизмами не проводилось.

Форма выпуска

Таблетки диспергируемые, 100 мг.

По 30 или 120 таблеток препарата во флаконах из полиэтилена высокой плотности вместимостью 40 мл и 100 мл соответственно, закупоренные крышкой из полипропилена, снабженной устройством для защиты от вскрытия флакона детьми, и опечатанные внутренней мембраной из ламинированной алюминиевой фольги. Во флаконы также помещают волокна из полиэфира и контейнер из полипропилена высокой плотности с силикагелем.

По 1 флакону вместе с инструкцией по медицинскому применению в пачке картонной с контролем первого вскрытия.

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

3 года.

Не использовать после истечения срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Юридическое лицо, на имя которого выдано регистрационное удостоверение

БиоМарин Интернэшнл Лимитед

Шенбелли, Рингаскидди, Графство Корк, P43 R298, Ирландия

Производитель

Производитель готового лекарственного препарата и фасовщик (первичная упаковка):

Экселла ГмбХ энд Ко, КГ

Нюрнбергер Штрассе 12, Фойхт, 90537, Германия

Упаковщик (вторичная (потребительская) упаковка):

Биомарин Интернэшнл Лимитед

Шенбелли, Рингаскидди, Графство Корк, P43 R298, Ирландия

Миллмаунт Хелскеар Лтд

Корпус 7, Сити Норт Бизнес Кэмпус, Стамаллин, Графство Мит, K32 YD60, Ирландия

Выпускающий контроль качества:

БиоМарин Интернэшнл Лимитед

Шенбелли, Рингаскидди, Графство Корк, P43 R298, Ирландия

**Наименование, адрес организации, уполномоченной держателем или владельцем
регистрационного удостоверения лекарственного препарата для медицинского
применения на принятие претензий и информации о нежелательных явлениях:**

БиоМарин Интернэшнл (Москва)

127006, Россия, Москва, ул. Малая Дмитровка, д. 16, стр. 6, 3 этаж

Тел: +7 (495) 114-56-93

Факс: +7 (495) 114-56-93

E-mail: pvrussia@bmrn.com

Власова Екатерина Валентиновна

старший менеджер

по регуляторным отношениям,

БиоМарин Интернэшнл (Москва)



Власова